Aus der Medizinischen Universitätsklinik
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westf.
Direktor: Professor Dr. Viktor Schilling.

# Die Bedeutung der kontrainsulären Hormone für die Insulinbehandlung der Zuckerkrankheit.

## Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Westfälischen Wilhelms-Universität
zu Münster (Westf.)

vorgelegt von

**Franz Josef Eversmann**
aus Dortmund.

1937

Druck: Handelsdruckerei C. Trute, Quakenbrück.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen med. Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

Referent: Dozent Dr. Wohlenberg.
Korreferent: Professor Dr. Schilling.
Dekan: Professor Dr. Jötten.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Am 9. X. 1936 wurde die Patientin A. D. zur Einstellung ihrer Zuckerkrankheit in die Klinik aufgenommen. Der bei ihr vorhandene Diabetes mellitus ist als schwer zu bezeichnen, da sie trotz zeitweiliger Insulinanwendung bei genügend Kohlehydraten eine Glykosurie und Acetonkörperbildung aufwies. Die Pat. bekam eine Diät von genügendem K.H.-Gehalt; dabei wurden täglich 50 E. Insulin injiziert. Der Nüchternblutzucker betrug 270 mg %. Die Zuckerausscheidung erreichte eine Höhe von 6,5 %. Unter der angegebenen Therapie verschwand die Ketonurie und Glykosurie sehr schnell. Der Blutzucker fiel nach 5 Tagen auf einen Wert von 119 mg % ab. An der Diät und der Insulinmenge wurde nichts geändert, trotzdem trat in den nächsten Tagen eine erneute Glykosurie von 1,5 % am Tage und 2,7 % in der Nacht auf, und der Blutzucker ging auf einen Wert von 228 mg % wieder in die Höhe. Jetzt wurde die Urinzuckerausscheidung wiederum bei gleicher Diät und Insulinmenge gering und verschwand am 24. III. 36 nach weiteren 3 Tagen vollständig. Der Blutzucker fiel wieder auf einen Wert von 126 mg % ab. Ein ähnliches Verhalten, wie es für diesen Fall geschildert ist, beobachteten wir bei der Einstellung von Diabeteskranken häufiger. Es tritt immer dann besonders in Erscheinung, wenn die Kranken unbehandelt oder mangelhaft eingestellt im dekompensierten Zustand ihres Zuckerstoffwechsels in die Klinik aufgenommen werden. Es gelingt dann verhältnismäßig leicht, diese schwere Dekompensation zu beseitigen. Nach einiger Zeit, nach etwa 8—14 Tagen, ändert sich häufig das Bild. Es kommt dann auch bei gleicher Diät und Insulinzufuhr zu einer erneuten Störung, wobei der abgesunkene Nüchternblutzucker wieder in die Höhe geht und erneut eine Glykosurie in Erscheinung tritt. Wenn man sich die Gründe für das Verhalten eines solchen schwer Zuckerkranken überlegt, so muß man zu der Auffassung kommen, daß durch die Behandlung ein veränderter Zustand im K.H.-Stoffwechsel entsteht. Dadurch ist eine neue Lage geschaffen, für die die zunächst angewandte Kohlehydrat-Insulindosierung nicht mehr paßt.

Es erhebt sich dabei die Frage, ob man in der Lage ist, eine solche Veränderung im Zustand der Körpergewebe irgendwie nach-

zuweisen. Wir wissen nun in der Tat, daß im Beginn einer kräftigen und richtigen Insulinbehandlung ein veränderter Zustand der Gewebe bei Zuckerkranken zu beobachten ist, der sich nach einiger Zeit spontan zurückbildet. Dahin gehört u. a. als besonders eindrucksvolles Ereignis die starke Wasserretention des Körpers. Die in wenigen Tagen oft sehr erhebliche Gewichtszunahme ist ja darauf zurückzuführen. Diese Wasserretention kann so hochgradig sein, daß es zur Erscheinung des Insulinödems kommt. Wenn nun die vermehrte Wasserbindung im Gewebe nur dem ersten Stadium der Insulin-K.H.-Behandlung zugehört und in der 2. Phase der Zustand der Gewebe sich wieder ändert, indem die Wasserbindung eine geringere wird, so müssen die Insulinödeme in diesem 2. Stadium von selbst wieder verschwinden.

Daß das in der Tat der Fall ist, dafür können wir als Beispiel die Krankengeschichte eines 23jährigen, schweren Diabetespatienten anführen. Dieser erkrankte Ende 1932 an einer Zuckerkrankheit. Er wurde damals in der Klinik behandelt, er hatte eine starke Glykosurie mit Aceton. Auf Einschränkung der K.H. ließ sich die Zuckerausscheidung nicht beseitigen und die Ketonkörperbildung wurde so stark, daß auch Acetessigsäure in großen Mengen vorhanden war. Durch Anwendung von Insulin gelang es leicht, die Glykosurie und Ketonurie zu beseitigen und den Blutzucker auf 105 mg % herabzudrücken. Nach der Entlassung aus der Klinik wurde die Diät mehr oder weniger eingehalten, schließlich aber kam der Pat. am 21. IV. 36 erneut in die Klinik. Bei der Aufnahme hatte er eine Zuckerausscheidung von etwa 6 % und im Urin waren sowohl die Acetonprobe als auch die Eisenchloridreaktion stark positiv. Es fiel auf, daß die Haut, besonders im Gesicht, etwas gedunsen war. Am 1. Behandlungstage bekam der Pat. 160 g Brot und 200 g Kartoffeln als K.H.-Nahrung. Auf die Eiweiß- und Fettmenge wurde keine besondere Rücksicht genommen. Die Mengen dieser Nahrungsstoffe sind aus der Tabelle I zu ersehen. Dabei wurden um 7 Uhr, 11,30 und 17 Uhr je 20 E. Insulin injiziert, jeweils eine Stunde vor einer K.H.-Mahlzeit. Die Zuckerausscheidung betrug an diesem Tage 64 g, die K.H.-Bilanz war mit 169 g positiv. Aceton und Acetessigsäure waren noch vorhanden. Der Nüchternblutzucker hatte einen Wert von 335 mg %. Am 2. Behandlungstage ging die Zuckerausscheidung bei genau gleicher Diät auf 26 g zurück, die Eisenchloridreaktion wurde negativ und die Acetonprobe fiel schwach positiv aus. Am 3. Tage war eine Glykosurie von 75 g vorhanden. Die Ketonkörper waren verschwunden. Bei der gleichen Diät wurden am 4. und 5. Tage 16 bzw. 18,5 g Zucker ausgeschieden. Am 6. Tage betrug die Zuckerausscheidung 4 g, der Nachturin war frei. Am nächsten Tage (28. IV. 36) war keine Glykosurie vorhanden. Der Blutzucker war auf 162 mg % nüchtern ab-

**Tabelle I.**

| Dat. | Gew. | Ei-weiß | Fett | Kohle -hydr. | K. H. Bilanz | Zucker % | Zucker gr. | Blut-zucker | Insulin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. 4. | 46,2 | 127 | 235 | 234 | 169 | T. 4,7<br>N. 2,2 | 64 | 335 | 60 E. |
| 23. | | 109 | 189 | 282 | 177 | T. 4,1<br>N. 1,3 | 25,9 | | „ |
| 24. | | 150 | 152 | 264 | 190 | T. 6,0<br>N. 5,6 | 74 | | „ |
| 25. | | 132 | 176 | 232 | 214 | T. 4,2<br>N. 1,6 | 18 | | „ |
| 26. | | 130 | 227 | 232 | 216 | T. 2,6<br>N. 1,1 | 16 | | „ |
| 27. | | 130 | 193 | 220 | 216 | T. 0,5<br>N. — | 4 | | „ |
| 28. | 60,2 | 110 | 205 | 197 | 197 | T. —<br>N. — | — | 162 | „ |
| 29. | | 135 | 200 | 257 | 234 | T. —<br>N. 1,8 | 23 | | „ |
| 30. | | 166 | 165 | 223 | 213 | T. —<br>N. 0,8 | 10 | 225 | „ |
| 1. 5. | | 178 | 138 | 232 | 190 | T. 0,4<br>N. 2,3 | 42 | | „ |
| 2. | 58,5 | 155 | 175 | 268 | 234 | T. 0,5<br>N. 2,0 | 34 | | 55 E. |
| 3. | | 176 | 210 | 264 | 257 | T. —<br>N. 0,4 | 7 | | „ |
| 4. | 54,5 | 163 | 165 | 261 | 224 | T. —<br>N. 2,5 | 37 | | „ |

gesunken. In dieser Zeit wurde sehr viel Wasser im Körper retiniert, sodaß an beiden Beinen hochgradige Ödeme entstanden. Das Körpergewicht war von 46,2 auf 60 kg in die Höhe gegangen. Da wir ohne Frage diese Gewichtszunahme im wesentlichen auf das retinierte Wasser beziehen müssen, können wir also ein Zurückbleiben von 14 l in 7 Tagen, d. h. 2 l pro Tag im Körper annehmen. Am 29. und 30. IV. 36 wurde bei gleicher Insulinmenge die K.H.-Zufuhr um 40 g Brot erhöht. Der Tagesharn war zuckerfrei,

während in der Nacht eine geringe Zuckerausscheidung von 24 bzw. 10 g erfolgte. Der Nüchternblutzucker war wieder auf 225 mg % in die Höhe gegangen. Man könnte bei der Beobachtung dieses Falles der Ansicht sein, daß der erneute Blutzuckeranstieg die Folge der erwähnten Brotzulage ist. Dagegen spricht aber das weitere Verhalten in den nächsten 3 Tagen. Am 1. V. 36 steigt die Glykosurie auf 42 g bei der gleichen Kohlehydrat- und Insulinmenge. Am 2. V. werden weitere 10 g Brot zugelegt und das Insulin um 5 E. reduziert. Die Zuckerausscheidung geht auf 33 g zurück. Am 3. V. bleibt das Insulin wie am 2. V. und die Brotmenge wird nochmals um 10 g erhöht. Die Zuckerausscheidung ist im Tagharn verschwunden und in der Nacht erreicht sie den unbedeutenden Wert von 0,4 %. Der Urin ist also praktisch zuckerfrei geworden. Wichtig ist nun, daß in dieser Zeit, wo der Blutzucker nach einem zunächst tiefen Abfall erneut ansteigt, die Ausscheidung des retinierten Wassers beginnt, denn das Körpergewicht ging von 60 kg am 28. IV. auf 54,5 kg am 5. V. zurück. Die Ödeme verschwanden vollständig, ohne daß eine andere Behandlung als diese Einstellung des K.H.-Stoffwechsels stattgefunden hatte.

Zusammenfassend läßt sich über diese Beobachtung also sagen, daß in der 1. Periode von 7 Tagen die Zuckerausscheidung gering wird bzw. verschwindet, wobei Wasser bis zur starken Ödembildung retiniert wird und der Blutzucker absinkt. Für die weiteren beschriebenen 5 Tage fällt mit der Wasserausscheidung das erneute Ansteigen des Blutzuckers zusammen. Daß hier die Wasserretention bis zur Ödembildung gegangen ist, ist wohl folgendermaßen zu erklären: Infolge der lange Zeit vorher vorhanden gewesenen Dekompensation des K.H.-Stoffwechsels mit starker Acidosis ist eine Gewebsschädigung eingetreten, die zu einer Störung der Wasserbindung im Gewebe — vielleicht unter besonderer Beteiligung der Kapillarendothelien — geführt hat. Man wird dabei an das Hungerödem im Kriege erinnert. Durch die Besserung des Stoffwechsels infolge der Insulin-K.H.-Behandlung ist dieser „Hungerzustand" beseitigt, und die Ödeme verschwinden wieder. Es wäre außerdem noch zu überlegen, wie weit eine Wirkung durch Änderung des Vitaminstoffwechsels anzunehmen ist, da ja das Insulin zu einem Vitamin-$B_1$-Verbrauch führen soll und der Mangel an Vitamin dann sekundär die Ödeme zur Folge haben könnte. Es ist dann allerdings schwer einzusehen, warum sich nach etwa 8 Tagen die Ödeme zurückbilden, denn der Vitaminverbrauch geht ja weiter und man kommt auch bei dieser Überlegung um die Annahme einer Erholung des geschädigten Gewebes nicht herum. Wie ist nun in der beschriebenen 2. Phase die bei oberflächlicher Betrachtung anscheinend vorhandene Verschlechterung der K.H.-Toleranz zu verstehen? Man könnte daran denken, daß bei der von uns ge-

übten reichlichen K.H.-Zufuhr allmählich eine Auffüllung der Depots mit Glykogen erfolgt wäre. Dann müßte eine Umwandlung der K.H. in Fett erfolgen, was ja fraglos eintritt. Es ist eine Gewichtszunahme und eine Auffüllung der Unterhautfettdepots zu beobachten. Man könnte nun denken, daß dafür eine größere Menge von Insulin erforderlich wäre, jedoch stimmt diese Hypothese nicht mit der Beobachtung am Krankenbett überein. Wir erleben es nicht selten, daß gerade in dieser 2. Periode, wo der Nüchternblutzucker wieder angestiegen ist und erneut Zucker in den Urin übertreten kann, bereits trotzdem leichte hypoglykämische Erscheinungen eintreten. Das ist bei genauerer Betrachtung der Verhältnisse nicht verwunderlich. Denn wenn der Nüchternblutzucker am Ende der beschriebenen 1. Phase tief liegt, so wird auf die gleiche Insulinmenge u. U. ein so starkes Absinken des Blutzuckers erfolgen, daß die dann notwendige Gegenregulation einsetzt. Das ist nach unserer heutigen Vorstellung das Wirksamwerden der kontrainsulären Kräfte, das im stärkeren Grade zum hypoglykämischen Symptomenkomplex führt. Die Mobilisierung der kotrainsulären Hormone soll eine Überwindung des zu tief liegenden Zuckergehaltes im Blut und den Gewebssäften bewirken. Dazu ist eine Umwandlung von Glykogen in Dextrose erforderlich, das aber macht die Wirkung der therapeutischen Insulindosis wieder rückgängig.

Es erhebt sich somit die Frage, ob die dadurch entstandene Unordnung den labilen Stoffwechsel des Diabeteskranken so stark stören kann, daß dadurch der beobachtete neue Zuckeranstieg und die Glykosurie ausgelöst werden können. In diesem Falle müßte eine frühzeitige Reduzierung der Insulinmenge nach der ersten Beseitigung der Glykosurie günstig sein. Diese für die Insulinbehandlung des Diabetes wichtige Überlegung hat uns Veranlassung gegeben, unser Augenmerk auf diese Frage zu richten. Wir führen zunächst eine Krankengeschichte an, wo ein Vorgehen im Sinne der erwähnten Überlegung nützlich war. In diesem Falle handelt es sich um einen Lehrer P. J., der 39 Jahre alt war und der seit Januar 1936 im Anschluß an eine Erkältung Zeichen eines Diabetes bekam. Er hatte starken Durst und viel Urin. Er bemerkte, daß die Zähne locker wurden und das Zahnfleisch leicht blutete. Er wurde am 20. IV. 36 in die Klinik aufgenommen, hatte bis dahin 4,5 kg an Gewicht abgenommen. Die Untersuchung ergab einen schweren Diabetes. Bei der Aufnahme war ein Zuckergehalt von 6,8 % im Urin vorhanden, die Acetonprobe war positiv, während Acetessigsäure nicht nachgewiesen werden konnte. Am Zahnfleisch war eine deutliche Gingivitis zu sehen und es wurde eine beginnende Paradentose gefunden. Sonst war an den Organen nichts Krankhaftes festzustellen. Die Behandlung gestaltete sich hier folgendermaßen: Am 1. Behandlungstag (21. IV. 36) wurden 3 mal 20 E. Insulin in-

## Tabelle II.

| Dat. | Gew. | Ei-weiß | Fett | Kohle -hydr. | K. H.- Bilanz | Zucker % | Zucker gr | Blut-zucker | Insulin |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22. 4. | 54 | 159 | 75 | 222 | 172 | T. 3,6<br>N. 4,5 | 50 | 245 | 60 E. |
| 22. | | 119 | 224 | 217 | 201 | T. 1,7<br>N. — | 16 | | „ |
| 23. | | 111 | 222 | 218 | 206 | T. 0,7<br>N. 0,4 | 12 | | „ |
| 24. | | 144 | 152 | 254 | 224 | T. 1,3<br>N. 1,8 | 30 | 225 | 55 E. |
| 25. | | 130 | 174 | 216 | 214 | T. 0,2<br>N. — | 2 | | „ |
| 26. | | 114 | 191 | 206 | 175 | T. 1,4<br>N. 3,1 | 31 | | „ |
| 27. | 59 | 130 | 172 | 236 | 224 | T. 0,3<br>N. 1,6 | 12 | | „ |
| 28. | | 92 | 168 | 175 | 169 | T. 0,4<br>N. 0,2 | 6 | 214 | „ |
| 29. | | 136 | 188 | 271 | 255 | T. 0,6<br>N. 1,6 | | | |
| 30. | | 169 | 166 | 249 | 246 | T. 0,3<br>N. — | 3 | 213 | 55 E. |
| 1. 5. | | 178 | 137 | 248 | 248 | T. —<br>N. — | — | | 55 E. |
| 2. | | 152 | 173 | 274 | 269 | T. 0,4<br>N. — | 5 | | 50 E. |
| 3. | | 174 | 201 | 278 | 267 | T. 0,8<br>N. — | 11 | | „ |
| 4. | | 158 | 164 | 261 | 261 | T. —<br>N. — | — | | „ |
| 5. | 59,4 | 232 | 164 | 301 | 295 | T. 0,5<br>N. — | 6 | 213 | 45 E. |
| 6. | | 177 | 232 | 272 | 272 | T. —<br>N. — | — | | „ |
| 7. | | 126 | 134 | 279 | 272 | T. 0,8<br>N. — | 7 | | „ |
| 8. | | 172 | 134 | 275 | 273 | T. 0,2<br>N. — | 2 | 190 | „ |
| 9. | | 171 | 205 | 313 | 313 | T. —<br>N. — | — | | „ |
| 10. | | 181 | 162 | 301 | 301 | T. —<br>N. — | — | | 40 E. |

jiziert, auf diese 3 Injektionen wurden 160 g Brot und 260 g Kartoffeln passend verteilt. Die Zuckerausscheidung ging auf 3,6 % am Tage und 4,2 % in der Nacht, d. h. auf 30 g zurück. Aceton war in beiden Portionen vorhanden, die Eisenchloridreaktion war im Tagesharn schwach positiv. Am 22. IV. war bei gleicher Diät ein Zuckergehalt von 1,7 %, d. h. 16,2 g vorhanden, der Nachturin war zuckerfrei. Am 23. IV. ging der Tageswert auf 0,7 % zurück. Bemerkenswert ist, daß beim Abendessen ein starkes Zittern auftrat. Es war also anscheinend eine Hypoglykämie vorhanden. Während nun die Nachtportion vom 23. IV. zuckerfrei war, wurden jetzt in der Nacht wieder 0,4 % = 2,4 g ausgeschieden. Da also anscheinend zuviel Insulin gegeben worden war, wurde am nächsten Tage die Brotmenge auf 180 g erhöht und die letzte Insulininjektion auf 5 E. reduziert. Die Zuckerausscheiduug am 24. IV. betrug etwa 30 g und am 25. IV. 0,2 % am Tage, während der Nachtharn frei war. Es ist also anzunehmen, daß die ungünstige Bilanz am 24. IV. die Folge des Insulinshoks am Vorabend gewesen ist. Hier wäre also die oben erörterte Unordnung des K.H.-Stoffwechsels durch die Insulinüberdosierung in der Tat vorhanden gewesen. Dieses Ereignis wiederholt sich anscheinend am 26. und 27. IV., denn am 28. IV. ist trotz der Zulage von 20 g Brot die Zuckerausscheidung ganz unbedeutend. Die etwas stärkere Glykosurie am 29. IV. ist offensichtlich die Folge der zu starken Verringerung der abendlichen Insulindosis. In den nächsten Tagen wird die Insulinmenge allmählich auf 30, 45 und 40 E. reduziert und die K.H.-Zufuhr auf 230 g Brot und 250 g Kartoffeln erhöht. Es sind bedeutungslose kleine Zuckerausscheidungen vorhanden, die etwas schwanken und vielleicht die Folge der teilweise etwas unzweckmäßigen Insulindosierung sind. Auf die Tabelle II wird verwiesen. Der Blutzucker fiel in dieser Zeit von 240 auf 190 mg %; das Körpergewicht stieg von 54 kg auf 61 kg an. Auf Eiweiß- und Fettzufuhr wurde keine besondere Rücksicht genommen, d. h. die Verabreichung von fett- und eiweißhaltigen Substanzen war die gleiche wie bei den anderen Pat. der Station. Die Menge dieser Nahrungsstoffe war z. T. recht hoch, wie aus der Tabelle zu ersehen ist.

Die weitere Einstellung des Pat. gestaltete sich so, daß durch einen Grippeinfekt die Toleranz verschlechtert wurde. Nach etwa 8 Tagen war das unter einer geringen Erhöhung der Insulindosis überwunden. Der Pat. befindet sich z. Zt. ambulant in Kontrolle der Klinik. Er injiziert sich bei der verhältnismäßig reichen K.H.-Menge von 230 g Brot und 250 g Kartoffeln 40 E. Insulin am Tage, der Urin ist dabei zuckerfrei, der Blutzucker betrug zuletzt 149 mg % (6. VII. 36).

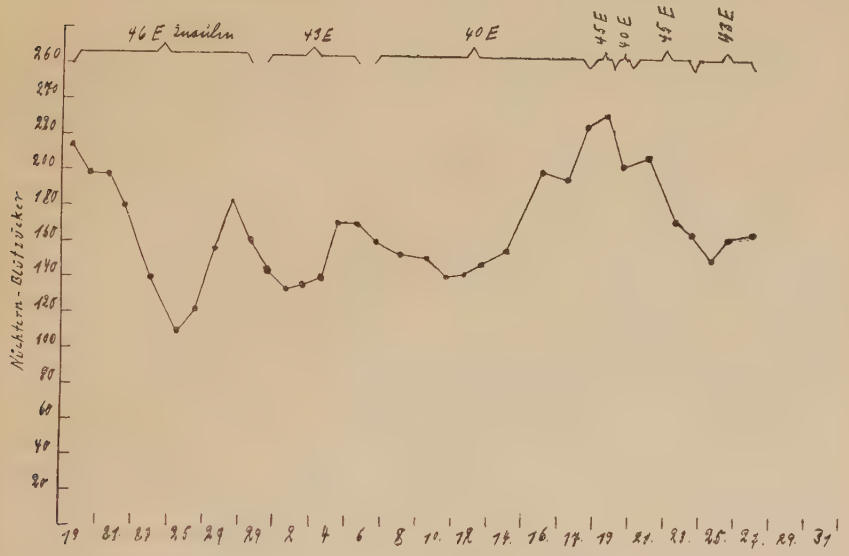
Wenn man diesen Verlauf überblickt, so ergibt sich wie oben näher ausgeführt wurde, daß bei etwas zu großer Insulinmenge

Schwankungen der Zuckerausscheidung auftreten, die die Folge einer Gegenregulation bei zu stark absinkendem Blutzucker sein kann. Erst nach Verringerung der Insulinmenge bei gleichzeitiger Erhöhung der K.H.-Zufuhr gelingt es, eine gute Dauereinstellung zu erzielen und den Urin zuckerfrei zu bekommen. Wir haben in anderen Fällen ähnliches gesehen, z. B. bei dem Pat. K. D., der vom 25. I. bis 24. II. 1933 behandelt wurde. Wir verzichten auf eine ausführliche Wiedergabe der Behandlung in ihren Einzelheiten. Hier gelang die Einstellung erst vollständig, nachdem die K.H.-Menge — 2 mal 50 g Brot und 2 mal 20 E. Insulin — auf 2 mal 70 g Brot und und 1 mal 20, 1 mal 10 E. Insulin abgeändert wurde.

Wenn die Schwankungen der Toleranz die Folge der Gegenregulation bei zu starkem Blutzuckerabfall sind, so müßten 2 Perioden nachweisbar sein. In der 1. Periode mit zunächst etwas höherem Blutzucker müßte die Toleranz fortlaufend besser werden, da die Insulinmenge, wie wir sagen möchten, der K.H.-Zufuhr bei der hohen Lage des Blutzuckers adäquat ist. Wenn dann der Blutzucker absinkt, so wird die Insulinmenge relativ zu groß. Die Folge davon ist, daß im Anschluß an die Insulininjektionen der Blutzucker zu stark heruntergeht und daß dadurch die kontrainsulären Kräfte mobilisiert werden, die dem K.H.-Strom eine unerwüschte, entgegengesetzte Richtung von Glykogen zur Glukose hin geben. Da die Glykogenolyse wahrscheinlich in der Leber erfolgt, so entsteht ein Zustand, der gerade dem entgegengesetzt ist, den wir mit der KH.-Insulinbehandlung erreichen wollen. Während wir eine Glykogenbildung in der Leber anstreben, wird durch diese Gegenregulation die Glykogenolyse gefördert. Wie sehr dieser Vorgang stört, läßt sich z. Zt. nicht abschätzen, da wir darüber nichts Genaueres wissen. Wenn die Wirkung des exogenen per injectionem zugeführten Insulins abgeklungen ist, so bleibt allein ein Überwiegen des kontrainsulären Effektes zurück. Dieses muß durch Insulinmobilisierung wieder ausgeglichen werden. Gerade aber daran besteht bei einem schwer Zuckerkranken ein Mangel. Wir bekommen also auf diese Weise einen ungünstigen Einfluß auf die K.H. der Leber und belasten bei zu starker Insulindosierung auf dem geschilderten Umwege den Inselapparat des Pankreas. Das müßte zu einer 2. Periode der Toleranzverschlechterung führen; wir haben das für die Erklärung der schwankenden Glykosurie in dem Falle P. J. bereits angenommen. In dem in der Einleitung angeführten Krankheitsfalle zeigt sich auch die dabei zu erwartende Schwankung des Nüchterblutzuckers. Wenn man nun den Ablauf dieser Perioden genau verfolgt, so wäre zu erwarten, daß die 2. Periode der Verschlechterung zu einer Erhöhung des Blutzuckers führt, zu der dann die Insulinmenge wieder paßt, es wäre dann wieder erneut ein Absinken des Blutzuckers zu erwarten und so

müßte sich eine gewisse Wellenform der kurvenmäßig aufgezeichneten Nüchternwerte ergeben. Wir haben das in einem geeigneten Diabetesfall dieser Art genau verfolgt.

Es handelt sich um einen 25jährigen Schlosser J. P., der im Herbst 1934 mit Durst und Gewichtsabnahme erkrankte und bei dem dann sofort der Diabetes erkannt wurde. Der Pat. war im Herbst 1934 zum ersten Male in der Klinik. Er hatte eine starke Glykosurie von 8 % mit ganz unbedeutender Ketonkörperbildung. Der Nüchternblutzucker betrug 199 mg %. Mit 150 g Brot und 2 mal 10 E. Insulin ließ sich die Zuckerausscheidung beseitigen. Das Insulin konnte bald auf 10 E. reduziert werden. Der Pat. wurde mit 130 mg




% Blutzucker entlassen. Zu Hause besserte sich dann die Stoffwechsellage weiter, sodaß er mehrere Monate ohne Insulin auskam. Bald aber trat erneut eine starke Verschlechterung auf, sodaß der Pat. am 20. VIII. 35 wieder in die Klinik aufgenommen wurde. Er hatte viel Aceton, der Blutzucker lag dieses Mal wesentlich höher. (328 mg %). Es gelang auch jetzt, wenn auch nicht so leicht, den Blutzucker zum Absinken zu bringen, der niedrigste Wert betrug 180 mg %. Wir verzichten darauf, alle Einzelheiten der langdauernden Beobachtung wiederzugeben, und greifen eine Periode heraus, in der der Blutzucker in der oben geforderten Weise genau lange Zeit kontrolliert wurde. Die K.H.-Zufuhr betrug in der ganzen Zeit 170 g Brot und 150 g Kartoffeln. Am 19. II. 36, dem Beginn dieser Periode, wurden 46 E. Insulin auf den Tag verteilt injiziert. Der

Nüchternblutzucker betrug am 19. II. 214 mg %, ging in den nächsten 6 Tagen wie die Kurve zeigt, auf den Wert von 110 mg % zurück. Nun erfolgt das erwartete neuerliche Ansteigen auf 122 mg % am 26. II., auf 158 mg % am 27. und 182 mg % am 28. II. Am nächsten Tage ist wieder der Umschlag nach unten hin zu sehen, der Blutzucker beträgt 160 mg %. An Insulin- und K.H.-Gaben wurde nichts geändert. Um dieses Verhalten noch deutlicher zu machen, wird das Insulin noch sogar um 3 E. reduziert, trotzdem setzt sich der Abstieg des Blutzuckers über 144 mg % am 1. III. auf 135 mg % am 2. III. fort. Nun erfolgt bei unveränderter K.H. und Insulinzufuhr der erwartete Anstieg nach oben, jedoch verläuft die Welle flacher, vielleicht weil eben die Insulinmenge und damit die Überdosierung geringer ist. Am 6. III. ist wieder der obere Wendepunkt der Kurve erreicht und das Insulin wird weiter auf 40 E. reduziert. Die am 11. III. beginnende Welle nach oben verläuft aber jetzt steiler. Sie führt zu dem Wert von 226 mg % am 18. III. und der Blutzucker ist nur durch Vergrößerung der Insulindosis auf 45 E. zur Umkehr zu bringen. Man kann sich vorstellen, daß die ungünstige Wirkung auf den K.H.-Bestand der Leber, die nach den oben gemachten Ausführungen zu erwarten ist, hier so intensiv wurde, daß die 40 E. viel zu gering waren, um wieder eine günstige Wendung der K.H.-Stoffwechsellage herbeizuführen. Erst auf Erhöhung der Insulindosis wurde das erreicht. Die Zuckerausscheidung durch den Urin war während der ganzen Zeit unbedeutend bzw. negativ. Erst in der ungünstigen Periode vom 14. III. ab wurde eine erwähnenswerte Glykosurie ausgelöst, deren Wert aber nur 25 g bei einer positiven K.H.-Bilanz von 150 g beträgt. Der Pat. ist mit dieser K.H.-Menge bei 50 E. Insulin entlassen worden und ist, wie wir vor kurzem festgestellt haben, zuckerfrei geblieben.

Wir sehen also, daß die erwartete Wellenform der Blutzuckerkurve tatsächlich beobachtet werden kann. Das stützt die Ansicht, die wir über die Erklärung der Blutzuckerschwankungen geäußert haben. Die Blutzuckerwerte gehen nicht sprunghaft hin und her, sondern lassen in ihrem Wechsel unter geeigneten Beobachtungsbedingungen einen Wellenverlauf erkennen, der zu der geäußerten Ansicht paßt. Der entscheidendste Beweis, daß nach der Reduktion des Insulins auf eine wirklich passende Menge der Blutzucker einen gleichmäßig normalen Wert erreichen müßte, ist aber bisher noch nicht erbracht. Im Rahmen dieser Arbeit ist darauf verzichtet worden. Denn um diesen Beweis zu führen, bedarf es der Überwindung noch anderer Schwierigkeiten. Es hat sich gezeigt, daß es garnicht leicht ist, der Blutzuckertageskurve einen gleichmäßigen Verlauf zu geben und ein zu tiefes, nach unserer Meinung schädliches Absinken zu vermeiden. Es bedarf dazu umfangreicher Untersuchungen über die zweckmäßigste Verteilung zwischen Insulin und Kohle-

hydraten, die nach diesen Beobachtungen für die optimale Insulinbehandlung des Diabetes notwendig ist.

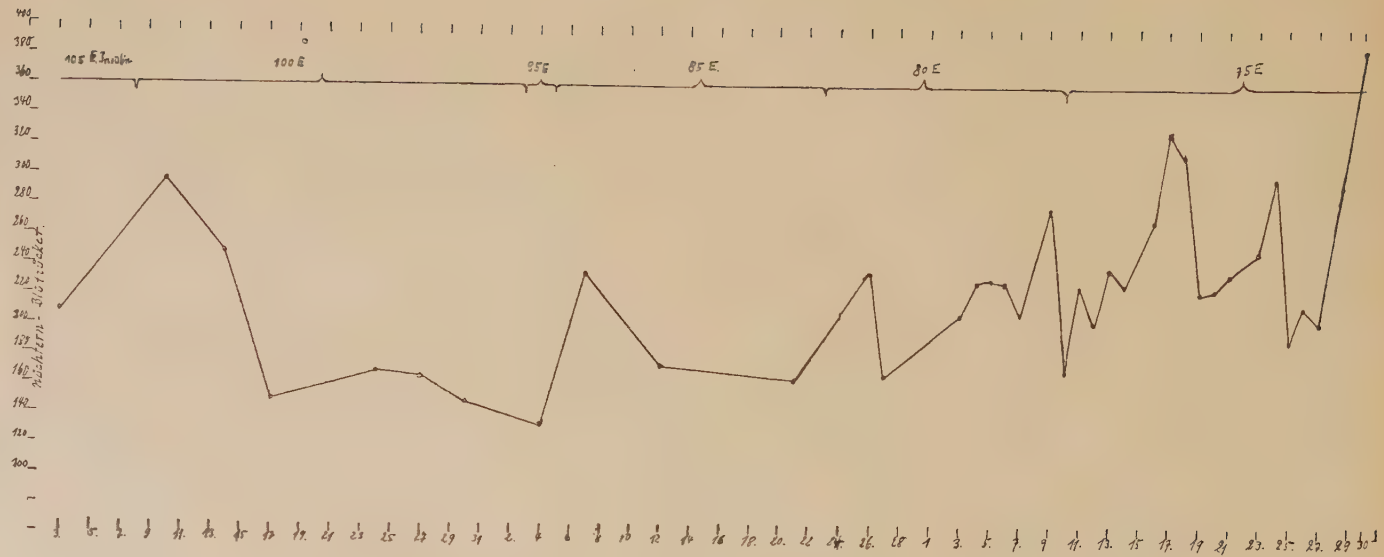
Wir sind uns bewußt, daß Spontanschwankungen in der Toleranz des Zuckerkranken, besonders auch durch den Wechsel in der Leistungsfähigkeit des Inselapparates vorkommen. Wir glauben aber, daß dies für die Erklärung unserer Beobachtung nicht angewandt werden kann. Besonders der Wellenverlauf des Blutzuckers in der abgebildeten Kurve spricht gegen diese Art von Ursache. Es müßte dann in kurzen Zwischenräumen ein großer Wechsel in der Leistungsfähigkeit des Inselapparates auftreten und es scheint doch so, daß solche Spontanschwankungen über größere Zeiträume sich erstrecken. Auch müßte die mehrfach gemachte Beobachtung wie bei P. J., die auftretende Verschlechterung der Zuckerbilanz an einzelnen Tagen durch eine Verringerung der Insulinmenge überwunden werden kann, garnicht zu der Auffassung einer Spontanschwankung passen. Man müßte sonst annehmen, daß es sich hier um ein rein zufälliges Zusammentreffen handelt.

Wir haben auch sowohl in dem Fall J. P. als P. J. keinen Anhaltspunkt dafür, daß es sich etwa um andere Einflüsse, wie z. B. Infekte gehandelt haben könnte, so wie das im Falle A. B. als Ursache für eine Verschlechterung der Toleranz anzunehmen ist. Wir beschreiben diesen Fall, weil er ein sehr schönes Beispiel für die außerordentlich starke Beeinflussung des K.H.-Stoffwechsels durch toxische Wirkungen bei Infekten darstellt. Er gehört streng genommen nicht zu unserem Thema, zeigt aber, daß die Abhängigkeit der Stoffwechselvorgänge von dem Gesamtzustand des Organismus stets beobachtet werden muß. Es handelt sich um einen 28jährigen Diabeteskranken, der 1929 zum ersten Male wegen einer frischen Zuckerkrankheit behandelt wurde. Er war damals auch in der Klinik und es gelang verhältnismäßig leicht, die Glykosurie zu beseitigen und den Blutzucker normal zu halten. Im Jahre 1930 war sein Zustand bei einer erneuten Klinikbehandlung bereits schwerer. 1933 kam er wieder in die Klinik, der Zustand war kompliziert durch eine linksseitige Lungen-Tbc. Der Pat. wurde am 13. VIII. aufgenommen. Es wurde zunächst der Diabetes eingestellt, mit einer Menge von 250 g Brot und 500 ccm Milch bei 85 E. Insulin verschwand der Urinzucker vollständig, der Blutzucker blieb hoch, über 300 mg %. Am 7. IX wurde ein Pneumothorax angelegt. Die Nachfüllungen wurden zunächst in Abständen von 3 Tagen vorgenommen. Bei der Neuanlage sind 500 ccm, bei den Nachfüllungen sind einmal 150, das zweite Mal 650 ccm Luft eingelassen worden. Trotzdem nun die Diät unverändert war, beginnt von diesem Zeitpunkt ab eine steigende Zuckerausscheidung. Am 8. IX. war sie mit etwa 3 g noch gering, am 9. IX. ging sie auf 4.8 g, am 10. auf 40 g, am 11. IX. auf 55 g hinauf. In den nächstenTagen war die Glykosurie etwas geringer,

am 13. IX. betrug der Nüchternblutzucker 402 mg %, und dann brach der K.H.-Stoffwechsel vollständig zusammen. Am 14. IX. wurden 240 g Zucker ausgeschieden, Aceton und Acetessigsäure waren reichlich vorhanden, es stellte sich die Große Atmung ein und nun mußte eine Behandlung mit großen Insulin- und K.H.-Dosen einsetzen, wie sie für das Coma notwendig ist. Der Zustand konnte erst durch eine Infusion von Natriumbicarbonat (500 ccm zu 4,5 %) beherrscht werden. Am 16. IX. betrug der Blutzucker 531 mg %, am 17. IX. war die Ketonurie verschwunden und am 19. IX. war die Zuckerausscheidung beseitigt. Es läßt sich in diesem Fall beobachten, daß durch die Anlage des Pneumothorax eine sehr starke Schädigung des K.H.-Stoffwechsels hervorgerufen wurde. Wir erklären das so, daß durch die Kompression der Lunge tuberkulöse Toxine in die Blutbahn eingeschwemmt wurden. Man kann ja bei der Anlage eines Pneumothorax nicht selten derartige Erscheinungen beobachten und daß hier ein solches Ereignis in der Tat der Grund für die Schädigung des K.H.-Stoffwechsels ist, wird dadurch bewiesen, daß der Pat. später an einer Miliar-Tbc. gestorben ist. Der Verlauf zog sich aber noch längere Zeit hin und wir haben Gelegenheit genommen, den Blutzucker genau zu verfolgen. Die Diät war in der ganzen Zeit, von der die Kurve berichtet, stets gleich. Wir erleben auch dieselben Schwankungen wie sie an der Kurve I besprochen sind. Auch hier zeigt sich, daß die Wellenform in Erscheinung tritt, und es ist wahrscheinlich, daß ähnliche Vorgänge, die oben besprochen wurden, auch hier eine Rolle spielen. Jedoch wurde eine weitere Beobachtung abgebrochen, da der Infekt zweifellos stark mit hineinspielt, denn der letzte Anstieg des Blutzuckers auf 390 mg % hängt ganz offensichtlich mit der Verschlimmerung des tuberkulösen Infektes, der von einem Fieberanstieg begleitet wurde, zusammen.

Wir halten die Mitteilung unserer Beobachtung für wichtig, weil bisher unseres Wissens solche Erwägungen bei der Behandlung der Zuckerkranken nicht bekannt waren. Wir haben allerdings beim Abschluß der Arbeit eine Mitteilung von Mauriac gefunden, in der dasselbe Phänomen beschrieben wird, das wir hier mitgeteilt haben. Auch die Erklärung stimmt mit der unseren überein: es wird angenommen, daß eine zu brüske Insulindosierung eine über das Ziel hinausschießende Gegenregulation des neuroendokrinen Systems auslöst. Wieweit in der Arbeit auch therapeutische Schlußfolgerungen gezogen werden, vermögen wir nicht zu beurteilen, da uns bisher nur das Referat im Kongreßzentralblatt zur Verfügung steht.

Es ergibt sich nun die Frage, ob diese Vorgänge sehr bedeutungsvoll sind oder nicht. Nach unserer Meinung muß diese Überlegung zu einer aufmerksamen Beobachtung der Schädlichkeit einer zu hohen Insulindosierung Anlaß geben. Wir haben besonders in dem Fall J. P. mit großer Wahrscheinlichkeit gezeigt, daß die


105 E. Invalin
100 E
95 E
85 E.
80 E
75 E

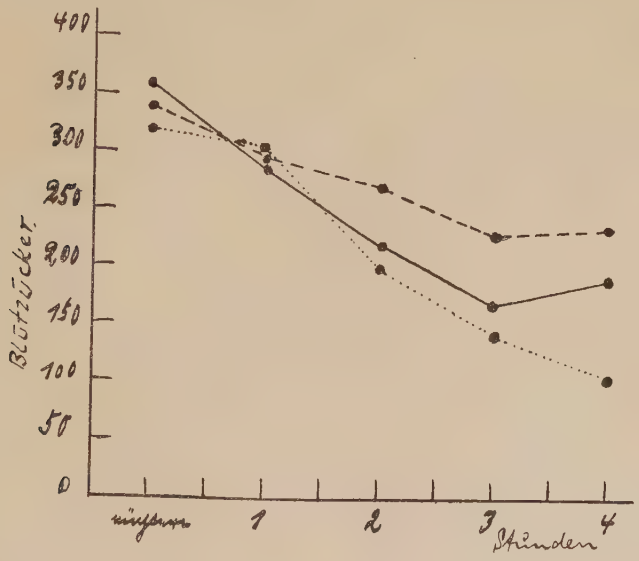
Schwankungen des Nüchternblutzuckers die Folge einer nicht passenden Insulinverabreichung sind. Es ist uns bisher nicht gelungen, auf Grund dieser Beobachtung die Insulinverteilung so einzuregulieren, daß an jedem einzelnen Tage dauernd ein normaler Nüchternblutzucker dadurch erreicht wurde. Wir haben oben bereits darauf hingewiesen, was das für Gründe haben kann und daß neue Untersuchungen dafür notwendig sind, die im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr ausgeführt werden sollen.

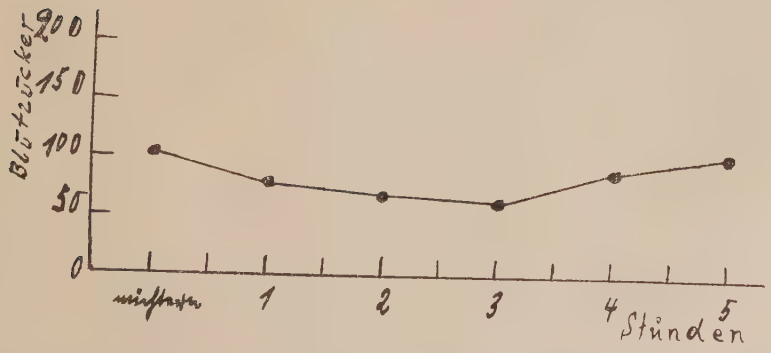
Wir möchten aber die Arbeit nicht schließen, ohne noch weiter eigene Beobachtungen und Literaturangaben hinzuzufügen, die die Schädlichkeit einer zu großen Insulingabe für den K.H.-Haushalt veranschaulichen. Zunächst einmal ist bekannt, daß im Insulinshok Zeichen auftreten, die als Adrenalinwirkung aufzufassen sind. Es kommt dabei unter anderem zu einem Ansteigen des Blutdruckes. Wir haben selbst dazu einen Versuch durchgeführt, wo auf eine Injektion von 40 E. Insulin ein Blutzuckerabfall von 102 mg % nüchtern auf 55 mg % erfolgte. Nach 4 Stunden begann die Versuchsperson deutlich zu schwitzen, der Blutdruck stieg von 120 mm Hg auf 140 mm Hg und es stellt sich eine geringe Tachycardie ein. Man kann also hieraus wohl den Schluß ziehen, daß das Inkrafttreten der kontrainsulären Hormone die Erscheinungen hervorgerufen hat, die man hier besonders auf Adrenalin beziehen möchte.

Nach Mitteilungen, die mir Herr Dozent Dr. Wohlenberg über unveröffentlichte Versuche gemacht hat, läßt sich die Beeinflussung der Leber durch die kontrainsulären Kräfte auch im Tierversuch demonstrieren. Wenn man die Warmblüterleber (Kaninchen) schnell herausnimmt und durchströmt, so findet bei einem Zuckergehalt der Durchströmungsflüssigkeit, der dem Nüchternblutzucker entspricht, eine Glykolyse statt. Wird die Glukosekonzentration der Ernährungslösung erhöht, so kann der Abbau des Leberglykogens bei etwa 0,5 % aufgehalten werden und bei noch höheren Konzentrationen läßt sich sogar eine Glykogenneubildung erzielen. Solche Befunde sind bereits von Barrenscheen mitgeteilt. Insulinzusatz zur Durchströmungsflüssigkeit hat auf diese Vorgänge keinen Einfluß. Wenn man aber den Tieren Insulin in vivo injiziert und die Leber zu einem Zeitpunkt herausnimmt, wo der Blutzucker eben abzusinken beginnt, so wird die Glykogen bildende Kraft der Leber erhöht. Das wirkt sich dahin aus, daß die erwähnte niedrigste Glukosekonzentration der Durchströmungsflüssigkeit, die zur Glykogenbildung führt, von 0,3 % normal durch die Insulinvorbehandlung auf 0,3 % herabgedrückt werden kann. Man muß allerdings dabei kleine Insulinmengen (1/2—3/4 Einheit) wählen und die Leber ziemlich schnell — bereits nach einigen Minuten — herausnehmen, da sonst bei zu hoher Dosierung des Insulins oder bei zu großem Intervall zwischen Injektion und Versuchsbeginn der gegenteilige Effekt eintritt. Dann

läßt sich zeigen, daß auch ein Glykosegehalt der Durchströmungsflüssigkeit von 0,5 % und höher trotzdem zu einem Glykogenverlust der Leber führt. Diese verstärkte glykogenolytische Bereitschaft der Leber ist der Ausdruck der wirksam gewordenen kontrainsulären Kräfte.

Zu diesem experimentellen Befund paßt ausgezeichnet eine Mitteilung, die Boller und Uiberrak bei Zuckerkranken geben. Sie finden, daß die Durchlässigkeit der Leber für Traubenzucker bei akuter Überinsulinisierung nicht aufgehoben, sondern gelegentlich gesteigert wird. Auch sie erklären die Tatsache mit Eintreten der Gegenregulation.




Wenn man sich diese Vorgänge überlegt, so wird man zu der Auffassung kommen, daß die kontrainsulären Hormone den Ersatz

des vom Insulin aus dem Blute entfernten Zuckers besorgen sollen. Die Quelle ist anscheinend das Leberglykogen. Daß diese Vorgänge für die Diabetestherapie ungünstig sind, ist bereits oben besprochen worden. Diese Reaktion ist aber nicht erst dann anzunehmen, wenn es zum manifesten hypoglykämischen Shok gekommen ist, sondern kann auch bereits vorhanden sein, ohne daß der Blutzucker auf einen sehr niedrigen Wert abzusinken braucht. Denn wenn in dem Falle einer geringeren Insulingabe die kontrainsulären Kräfte in der Lage sind, den insulären Zuckerverbrauch zu kompensieren, so werden weder das Allgemeinbefinden des Pat., noch die Beobachtung des Blutzuckerverlaufes die trotzdem mögliche Glykogeneinschmelzung in der Leber erkennen lassen. Wir möchten als Beweis für diese Auffassung folgende Beobachtung anführen. Wenn man einem Zuckerkranken 10 oder 20 oder 40 E. Insulin im Nüchterzustand injiziert und das Absinken des Blutzuckers über 4—6 Stunden verfolgt, so kann man oft enorme Senkungen des Glukosespiegels beobachten. Wir meinen hier die Zustände von echtem Pankreasdiabetes und lassen die in neuerer Zeit viel besprochenen „insulinresistenten" Fälle außer Acht. Wir geben als Beispiel den Kurvenverlauf bei einem schweren jugendlichen Diabetes wieder, aus dem hervorgeht, daß nach 4 Stunden mit 10 E. Insulin ein Blutzuckerabfall von 340 auf 228 mg % erfolgte. Bei 20 E. fand ein Abfall von 368 auf 192 mg % statt, während 40 E. den Blutzucker bereits auf 116 mg % heruntergedrückt hatten. Im Gegensatz dazu war der Blutzucker bei einem Stoffwechselgesunden durch 20 E. von 102 mg % auf nur 69 mg % abgefallen und nach der 4. Stunde war bereits wieder ein Wert von 92 mg % erreicht.

Unsere Auffassung dazu ist folgende. Bei dem Diabeteskranken ist ein Mangel an Insulin vorhanden. Die Folge der kontrainsulären Wirkung ist das Emporschnellen des Blutzuckers. Die Zufuhr von Insulin bewirkt einen Ausgleich des krankhaften Zustandes. Bis zu dem Normalwert kann daher der Blutzucker absinken, ohne daß eine Gegenregulation zu erwarten ist. Beim Gesunden greift das Insulin in den ausbalancierten Zustand ein. Das Absinken des Blutzuckers muß daher sofort einen gegenteiligen Effekt auslösen, daher sinkt der Blutzucker weniger tief und kehrt, wie unser Beispiel zeigt, schnell wieder zum Normalwert zurück. Das alles aber geht vor sich, ohne daß irgendwelche Zeichen einer Hypoglykämie aufgetreten sind. Die Versuchsperson fühlte sich völlig wohl und hatte nicht die geringsten Erscheinungen. Man kann also schließen, daß ein relativ geringfügiger Abfall bereits einen kontrainsulären Erfolg haben kann. Und das ist auch anzunehmen, wenn der Blutzucker des Diabeteskranken unter der Insulinbehandlung unter den Normalwert absinkt. Vielleicht tritt es sogar noch früher ein. Wir wissen darüber nicht viel.

Zu unserer Auffassung, daß zu starke Insulingaben den K.H.-Stoffwechsel der Zuckerkranken stört, paßt gut die Beobachtung von Schöne und Zimmer, daß die optimale Einstellung der Blutzuckertageskurve dann vorhanden ist, wenn die Werte zwischen 100 und 150 mg % liegen. Dabei ist eben das zu starke Absinken des Blutzuckers mit der schädlichen Gegenregulation vermieden.

## Zusammenfassung.

Bei der Einstellung schwer Zuckerkranker durch Insulin-Kohlehydrat-Zufuhr beobachtet man häufig ein Schwanken der K.H.-Toleranz. Dabei kann der schon abgesunkene Nüchternblutzucker wieder ansteigen und im Urin wird dann die Glykosurie größer.

Es ist wahrscheinlich, daß diese Erscheinung durch eine unzweckmäßige Insulindosierung ausgelöst wird. Bei zu großer Insulinmenge bewirkt das allzu starke Absinken des Blutzuckers eine kontrainsuläre Gegenregulation, die den labilen K.H.-Stoffwechsel des schwerkranken Diabetespatienten in Unordnung bringt. Daraus resultiert eine Toleranzverschlechterung.

An verschiedenen Beobachtungen wird gezeigt, daß solche Vorgänge im K.H.-Stoffwechsel von großer Bedeutung sind und daß Regulationen dieser Art auch bereits dann anzunehmen sind, wenn es noch nicht zu den subjektiven Erscheinungen der Hypoglykämie gekommen und der Blutzucker erst verhältnismäßig wenig abgesunken ist. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich nachstehende Folgerung: Die therapeutischen Insulindosen sollen nicht zu hoch sein, daß der Blutzucker zu tief absinkt, der Glukosegehalt des Blutes soll den Normalwert von 100 mg % tunlichst nicht unterschreiten.

## Literaturverzeichnis.


1. Mauriac, P.: La pathogénie du diabète à la lumière de quelques faits cliniques.
   Rev. med. Suisse rom. 55, 657—679 (1935).
2. Barrenscheen, Hermann K.: Über Glykogen- und Zuckerbildung in der isolierten Warmblüterleber.
   Bioch. Zeitschrift. 58, S. 277 (1914).
3. R. Boller und K. Uiberrak: Der Einfluß chronischer und akuter Hyperinsulonisierung auf die alimentäre Hyperglykämie beim Diabetes mellitus.
   Wien. Arch. inn. Med. 27, 75. (1935).
4. G. Schöne und H. Zimmer: Über Blutzuckertageskurven bei Gesunden und Zuckerkranken.
   Kliwo, 47, S. 1672, (1935).

# Lebenslauf.

Als Sohn des Rektors Heinrich Eversmann wurde ich am 15. Juli 1910 in Dortmund-Renninghausen geboren. Ich besuchte das Städt. Gymnasium zu Dortmund, wo ich das Reifezeugnis erhielt. Seit dem Sommersemester 1930 studierte ich Medizin an der Westf. Wilhelms-Universität zu Münster i. W. Im Dezember 1935 bestand ich das Staatsexamen. Das Praktikantenjahr verbrachte ich an der Med.-Universitätsklinik zu Münster.